

**Das elektrophoretische
Serumeiweißbild bei Karzinomen**

Hans Jörg Baumann

=

1962

**Das elektrophoretische
Serumeiweißbild bei Karzinomen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Hans Jörg Baumann
aus Ludwigsburg

1962

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. HARTENBACH
Correferent: Professor Dr. R. ZENKER
Dekan: Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 1962



I. EINLEITUNG	1
II. THEORETISCHER THEIL	2
1. Die chemische Natur des Wassers	3
2. Die physikalischen Eigenschaften des Wasserstoffperoxyds und die physikalisch-chemischen Verhältnisse des Wasserstoffperoxyds	4
3. Die chemischen Eigenschaften	11
4. Die physikalischen Eigenschaften	12
5. Die Analyse	13
III. MEINER MUTTER GEWIDMET	14
IV. PRAKTISCHER THEIL	15
1. Die Darstellung	16
2. Die Eigenschaften	17
3. Die Analyse	18
4. Die Verwendung	19
5. Die Reinigung	20
6. Die Lagerung	21
7. Die Verunreinigung	22
8. Die Verwitterung	23
9. Die Verfestigung	24
10. Die Verflüchtigung	25
11. Die Verdampfung	26
12. Die Verflüssigung	27
13. Die Verfestigung	28
14. Die Verflüchtigung	29
15. Die Verdampfung	30
16. Die Verflüssigung	31
17. Die Verfestigung	32
18. Die Verflüchtigung	33
19. Die Verdampfung	34
20. Die Verflüssigung	35
21. Die Verfestigung	36
22. Die Verflüchtigung	37
23. Die Verdampfung	38
24. Die Verflüssigung	39
25. Die Verfestigung	40
26. Die Verflüchtigung	41
27. Die Verdampfung	42
28. Die Verflüssigung	43
29. Die Verfestigung	44
30. Die Verflüchtigung	45
31. Die Verdampfung	46
32. Die Verflüssigung	47
33. Die Verfestigung	48
34. Die Verflüchtigung	49
35. Die Verdampfung	50
36. Die Verflüssigung	51
37. Die Verfestigung	52
38. Die Verflüchtigung	53
39. Die Verdampfung	54
40. Die Verflüssigung	55
41. Die Verfestigung	56
42. Die Verflüchtigung	57
43. Die Verdampfung	58
44. Die Verflüssigung	59
45. Die Verfestigung	60
46. Die Verflüchtigung	61
47. Die Verdampfung	62
48. Die Verflüssigung	63
49. Die Verfestigung	64
50. Die Verflüchtigung	65
51. Die Verdampfung	66
52. Die Verflüssigung	67
53. Die Verfestigung	68
54. Die Verflüchtigung	69
55. Die Verdampfung	70
56. Die Verflüssigung	71
57. Die Verfestigung	72
58. Die Verflüchtigung	73
59. Die Verdampfung	74
60. Die Verflüssigung	75
61. Die Verfestigung	76
62. Die Verflüchtigung	77
63. Die Verdampfung	78
64. Die Verflüssigung	79
65. Die Verfestigung	80
66. Die Verflüchtigung	81
67. Die Verdampfung	82
68. Die Verflüssigung	83
69. Die Verfestigung	84
70. Die Verflüchtigung	85
71. Die Verdampfung	86
72. Die Verflüssigung	87
73. Die Verfestigung	88
74. Die Verflüchtigung	89
75. Die Verdampfung	90
76. Die Verflüssigung	91
77. Die Verfestigung	92
78. Die Verflüchtigung	93
79. Die Verdampfung	94
80. Die Verflüssigung	95
81. Die Verfestigung	96
82. Die Verflüchtigung	97
83. Die Verdampfung	98
84. Die Verflüssigung	99
85. Die Verfestigung	100

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. EINLEITUNG	7
B. THEORETISCHER TEIL	8
1. Die Genese der Plasmaproteine	8
2. Die physiologische Bedeutung der Serumeiweißfraktionen und die pathologischen Veränderungen des Serumeiweißbildes	9
3. Normalwerte Gesunder	14
4. Serumeiweiß und Karzinom	14
5. Die prae- und postoperative Eiweißtherapie	16
C. PRAKTISCHER TEIL	18
1. Krankengut	18
2. Apparatur	19
3. Eigene Untersuchungen	19
a) Die Erhöhung der einzelnen Globulinfraktionen	19
b) Die verschiedenen Typen der Dysproteinämie	20
c) Die Albuminwerte	21
d) Das Gesamteiweiß	23
e) Karzinome mit Lebermetastasen im Vergleich zu Lebercirrhosen	24
f) Operable metastasenfreie Magenkarzinome im Vergleich zu Geschwüren des Magens und des Zwölffingerdarmes	25
g) Der Effekt praeoperativer parenteraler Eiweißzufuhr	26
h) Der erschöpfte Eiweißhaushalt und seine Auswirkungen auf den postoperativen Heilverlauf	28
i) Hinweise zur Substitutionstherapie	29
k) Hinweise zur Indikationsstellung der Operabilität von Seiten des Eiweißhaushaltes	30
l) Tabellen	31
D. ZUSAMMENFASSUNG	38
E. LITERATURVERZEICHNIS	39
F. LEBENS LAUF	41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Die routinemäßige Bestimmung des Serumeiweißbildes vor großen operativen Eingriffen wird in letzter Zeit in immer stärkerem Maße vom Chirurgen zur Beurteilung der Operationsfähigkeit des Patienten herangezogen.

Operationsrisiko und -prognose hängen zu einem erheblichen Grade von den praeoperativen Verhältnissen der Serumproteine ab, und beim Karzinompatienten trifft die Belastung des postoperativen Schocks einen von vornherein blutchemisch geschädigten Organismus.

Es war daher Aufgabe dieser Arbeit zu prüfen, inwieweit die elektrophoretischen Serumeiweißwerte bei Karzinomen Rückschlüsse auf die Operationsfähigkeit gestatten, und sich dadurch postoperative Komplikationen vermeiden lassen.

Außerdem wurde versucht, an Hand der Elektrophoresediagramme einen diagnostischen Hinweis zu erzielen, da vor der Operation in den meisten Fällen keine gesicherte Diagnose der Malignität durch den histologischen Schnitt vorlag.

Der Arbeit lagen das umfangreiche Krankengut und Elektrophoresematerial von Karzinomen aus der Chirurgischen Universitätsklinik München zugrunde.

1. Die Genese der Plasmaproteine

In diesem Rahmen soll versucht werden, einen Überblick über den derzeitigen Stand der Erkenntnisse vom Entstehen der Plasmaproteine zu geben.

Die zentrale Stellung der Leber im gesamten Eiweißstoffwechsel ist unbestritten. Für den Stoffwechsel der Plasmaproteine erfüllt sie zweierlei Aufgaben. Die Leber ist Depotorgan für die rasch verfügbaren, kolloidosmotisch stark wirkenden Albumine, die in Notfallsituationen sofort in die Blutbahn abgegeben werden können (EWERBECK 9), während das eigentliche Reserveeiweiß von anderen Organen stammt. Außerdem entstehen in der Leber 95 Prozent der Albumine, ein kleiner Teil der Globuline und das Fibrinogen. Diese Tatsache ließ sich durch die klinische und experimentelle Erfahrung des Absinkens der Albumine und des Fibrinogens bei Leberschäden erhärten (WUHRMANN und WUNDERLY 40, WHIPPLE 37).

Die Frage, ob die Leberzelle selbst oder die Kupfferschen Sternzellen als Teile des RES die Albuminsynthese vollziehen, ist noch ungeklärt.

Der größere Teil der Albumine entsteht mit Sicherheit außerhalb der Leber. Nach der klassischen Theorie von HEINLEIN (19) wird der Entstehungsort der Globuline in das gesamte Reticuloendotheliale System gelegt. Auch heute neigt die Mehrzahl der Untersucher wieder zu einer polyzentrischen Globulingenese, bei der intra- und extrahepatische Abschnitte des RES, Plasmazellen, Makrophagen und Lymphocyten in Frage kommen. Der Bildungsort der gamma-Globuline ist umstritten, einige Autoren bezeichnen als solchen die Plasmazellen, andere dagegen das lymphatische System.

Bei der Erkrankung des Plasmocytomes entstehen vermehrt Globuline in Form von Paraproteinen, und zwar auf der Grundlage gewucherter reticulärer Plasmazellen des Knochenmarks. Dies führte zur noch unbewiesenen Annahme, die Plasmazellen wären auch beim gesunden Organismus Globulinbildner. Dagegen spricht das Auftreten von Hyperproteinämien ohne entsprechende nachweisbare Vermehrung der Plasmazellen. WUHRMANN (39) mißt dennoch den Plasmazellen eine gewisse Bedeutung beim Aufbau von gamma-Globulinen aus niedermolekularen, aus der Leber stammenden Proteinen gemeinsam mit dem RES zu.

Es gelang Untersuchern, Immunoglobuline der gamma-Fraktion aus Lymphocytenextrakten elektrophoretisch zu isolieren. Dabei bleibt jedoch die Frage offen, ob die Lymphocyten als Produzenten oder nur als Transportorgane dieser Globuline anzusprechen sind (zit. EWERBECK 9).

Die Theorie, die Globuline würden durch kolloidale Umwandlung aus den Albuminen hervorgehen, wurde dadurch unwahrscheinlich gemacht, daß diese bei serologischen Untersuchungen vom gleichen Serum stammend mit den Albuminen keinerlei Verwandtschaftsreaktionen zeigten (DOERR 6).

Möglicherweise hat auch die Darmschleimhaut eine Bedeutung bei der Globulinsynthese. Isotopenversuche mit oral oder intravenös gegebenem markiertem Protein ergaben, daß sich in jedem Falle zuerst in der Darmschleimhaut die höchste Aktivität des Organeiwisses findet (FELIX 11). Somit erfolgt die erste Resynthese zugeführter Proteine zu körpereigenem Eiweiß in den Darmabschnitten.

An der Existenz eines noch hypothetischen Regulationsmechanismus, der für die Konstanz des Serumeiweißbildes sorgt, wird nicht gezweifelt. Nach WUHRMANN und WUNDERLY (40) soll eine straffe, zentrale Regulation, deren Sitz möglicherweise im Diencephalon zu suchen ist, abhängig von der Zustandsgröße des onkotischen Druckes für die mengenmäßige Verteilung der Albumine zu den Globulinen und der Globulinfractionen untereinander bestimmend sein.

Die Plasmaproteine stehen als flüssige Phase des Körpereiwisses im ständigen Austausch mit den Organproteinen, und damit besteht zwischen beiden ein fließendes, dynamisches Gleichgewicht. EWERBECK (9) nimmt an, daß die Suche nach einem umgrenzten Entstehungsort der Globuline immer illusorisch bleiben wird, da dieser Austausch besonders auf dem Gebiet der Globuline stattfindet.

2. Die physiologische Bedeutung der Serumeiweißfraktionen und die pathologischen Veränderungen des Serumeiweißbildes

Die mit Hilfe der Elektrophorese getrennten Fraktionen sind keine chemisch oder biochemisch einheitlichen Substanzen, sondern stellen Proteingemische dar. Nach RIVA (26) ist jedoch wahrscheinlich die einzelne Fraktion als funktionelle Einheit zu betrachten.

Die Trennung dieser Gemische aus äußerst labilen Makromolekülen erfolgt im Gegensatz zu den früher üblichen Aussalzungsmethoden am schonendsten und weitgehendsten mit der physikalischen Methode der Elektrophorese, um die Denaturierung der Proteine zu vermeiden.

WUHRMANN und WUNDERLY (40) sehen keine Möglichkeit, jemals eine Methode zu entwickeln, die sämtliche Komponenten in einem Arbeitsgang zu trennen vermag.

Mit Hilfe der Ultrazentrifuge gelang es, die einzelnen Molekulargewichte durch die Meßgröße der Sedimentationsgeschwindigkeit festzulegen (EDSALL 7).

Die Nomenklatur der Globulinfractionen stammt von Arne TISELIUS, der im Jahre 1937 die Elektrophorese entwickelte.

Die einzelnen Fraktionen unterscheiden sich in der Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld, dem Gewicht, der Größe, der Konfiguration und der Struktur des Moleküls und auch teilweise durch ihre Funktionen.

Die Albumine

Die Albumine bilden die feindisperse Phase der Serumeiweißkörper. Als kleinste Serumproteine besitzen sie einheitliches Molekulargewicht zwischen 65 000 und 70 000 und einheitliche Molekülgröße. Die Fraktion ist weitgehend homogen und arm an Kohlenhydraten. Hier gelang es erstmals, eine Komponente rein zu kristallisieren, das Mercaptalbumin. Im Aufbau aus den Aminosäuren ergaben Analysen deutliche Unterschiede zwischen den Albuminen und den einzelnen Globulinen, sowohl qualitativer als auch quantitativer Art (EDSALL 7).

Dank des relativ niedrigen Molekulargewichtes und ihrer hohen negativen Ladung wandern die Albumine in alkalischem Milieu im elektrischen Feld am schnellsten zur Anode. Der isoelektrische Punkt liegt für Albumin bei einem pH-Wert von 4,64, für die Globuline bei einem entsprechend höheren Wert.

Das Albuminmolekül ist ein Sphäroprotein von geringer Asymmetrie, seine Form gleicht der eines Rotationsellipsoides mit geringen Unterschieden der Achsen. Dieser Form wird die kleinere Viskosität der Albumine zugeschrieben.

Die hohe negative Ladung der Albumine bei der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes und ihre übrigen physikalischen Eigenschaften ermöglichen die Osmoregulation durch Wasserbindung. Das Albuminmolekül ist von einem Hydrationsmantel umgeben. Die Albumine sind von allen Serumeiweißkörpern am stärksten osmotisch wirksam und erhalten den onkotischen oder kolloidosmotischen Druck, der mit 24 Millimeter Quecksilbersäule beziffert wird. OTT (24) wies allerdings für alpha-1-Globulin einen stärkeren kolloidosmotischen Druck nach.

Da eine Hypoproteinämie auch meist mit Hypalbuminämie einhergeht (RIVA (2), zeigt sich die Wirkung des Absinkens der Albumine an den hypoproteinämisch bedingten Ödemen.

Die Albumine sind an der Erhaltung der Homöostase des Blutes beteiligt, indem sie die Isohydrie und damit das Blut- und Plasmavolumen regulieren. Sie greifen damit in die Kreislauffunktion des Herzens ein. Albuminverlust und damit verbundener Wasserverlust führen durch verringertes zirkulierendes Volumen und erhöhte Viskosität zur Herzbelastung (EWERBECK 10).

Als Schutzkolloide sind die hydrophilen Albumine für die Dispersion und Suspensionsstabilität der weniger löslichen Globuline verantwortlich.

Die starke Bindungsfähigkeit ermöglicht die Vehikelfunktion der Albumine für verschiedene organische und anorganische Substanzen. Durch Proteinbindung wird ein gezielter Transport zu den Orten des Bedarfes gewährleistet. Der Weg der Substanzen wurde durch Markierung mit Isotopen verfolgt. Nach BENNHOLD (3) besitzt Albumin für jede transportierte Substanz eine bestimmte Bindungskapazität. Wird diese überschritten, so binden auch alpha- und beta-Globulinfractionen oder die Substanz tritt frei im Plasma auf.

Ausschließliche oder vorwiegende Albuminbindung ist daher nachgewiesen für: Digitoxin, Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Sulfonamide, Sali-

cylate, Salvarsan, Bilirubin, körperfremde Farbstoffe, Thyroxin, wasserlösliche Vitamine, Calcium und verschiedene Stoffwechselprodukte (WUHRMANN 39).

Auf Grund ihres Ampholytcharakters wirken die Serumproteine im Sinne einer Pufferung des Blutes, die Wirkung ist jedoch im Vergleich zu der der grossen Puffersysteme unerheblich (REIN und SCHNEIDER 27).

Eine Vermehrung der Albumine wurde mit der elektrophoretischen Methode weder unter gesunden noch unter krankhaften Umständen aufgefunden.

Auffallendes Absinken der Albumine findet sich nach WUHRMANN und WUNDERLY (39) besonders beim nephrotischen Symptomenkomplex, bei Lebercirrhose, chronischen Magen- und Darmerkrankungen, konsumierenden neoplastischen und infektiösen Prozessen, bei Eiterung und Mangelernährung. Die bei vielen Erkrankungen vorkommende Hypalbuminämie wird verschiedenen pathogenetisch wirksamen Faktoren zugeschrieben, die sich summieren können. So kommen mangelnde Bildung und Regeneration, alimentäre Zufuhr nicht vollwertigen Eiweisses, schlechte Resorption, unzureichende Ausnutzung des Rohstoffes durch die albuminbildenden Zellen und ein Abströmen in Urin, Ergüsse und Gewebe in Frage (SCHULER 33).

Die alpha- und beta-Globuline

Beide Fraktionen sind sehr inhomogene Proteingemische und besitzen unterschiedliches Molekulargewicht. Gemeinsam ist beiden ihr Reichtum an Lipoiden in Form von Lipoproteiden, die in der alpha-1- und beta-Globulinfraktion wandern. Die in zwei Komponenten unterteilte alpha-Fraktion ist durch ihren Gehalt an Kohlenhydraten ausgezeichnet, die als Glykoproteide und Mucoproteine vorkommen. Zwischen beiden Teilfraktionen wandert ein Teil des Thyroxins. Metallbindende Eigenschaften finden sich beim Coeruloplasmin der alpha-1-Globuline, das Kupfer bindet, und beim Transferin, das pro Proteinmolekül zwei Atome Eisen zu binden vermag und in der beta-Fraktion wandert.

In der beta-Globulinfraktion sind außerdem Cholesterinester, freies Cholesterin, Phosphorlipide, Fettsäuren, fettlösliche Vitamine, Phosphatide, Carotinoide, Oestrogen, sowie ein Großteil des Prothrombins enthalten.

Mit einer Vermehrung des alpha-Globuline einhergehende Krankheiten weisen meist einen stark erhöhten Umsatz und Verbrauch der Eiweißreserven auf. Dies ist vor allem bei bösartigen Geschwülsten, dem nephrotischen Syndrom, akuten Entzündungen, Eiweißmangelzuständen und akuten Blutverlusten der Fall (WUHRMANN und WUNDERLY 39).

Isolierte Vermehrung der beta-Globuline wurde sehr selten gefunden (RIVA 26). Bei chronischen Lebererkrankungen finden sich erhöhte beta-Werte mit gleichzeitig erhöhten gamma-Werten. Ein erhöhter beta-Globulinwert erlaubt keinen sicheren Rückschluß auf den Serumlipoidspiegel, da dieser dabei völlig normal sein kann. SCHETTLER (29) vermutet, daß die Lipide in der Leber mit

den Serumproteinen gekoppelt werden. Bei Leberschäden auftretende Serumlipoidverschiebungen werden als Beweis angeführt.

Die gamma-Globuline

Diese Fraktion wandert mit der kleinsten elektrophoretischen Beweglichkeit im elektrischen Feld und bildet mit den übrigen Globulinen die feindisperse Phase der Serumeiweißkörper. Die Zacke der gamma-Globuline ist im Diagramm schon normalerweise relativ breitbasig was auf die weitgehende Inhomogenität dieses Proteingemisches hinweist. Insgesamt 95 Prozent aller Immunoglobuline sind in dieser gut untersuchten Fraktion enthalten. SCHIFF (31) konnte besonders in Rekonvaleszentenseren reichlich Antikörper nachweisen.

Erhöhte gamma-Globuline finden sich besonders bei chronisch entzündlichen Prozessen, den Kollagenosen, Infektionen, Tropenerkrankungen, Lebercirrhosen, sowie bei Karzinomen in Verbindung mit erhöhten alpha-Globulinen.

Die gamma-Fraktion ist erniedrigt in der Initialphase von Infektionen und beim nephrotischen Syndrom.

Das Molekulargewicht der gamma-Globuline ist nicht einheitlich und schwankt innerhalb erheblicher Grenzen. Die Form ist gestreckter als die des Albuminmoleküls. Im Gegensatz zu diesem besitzt es nur geringe kolloidosmotische Wirksamkeit und Bindungsfähigkeit, dafür aber größere Viskosität. Die Fraktion dient fast ausschließlich der Abwehrfunktion.

Das Fibrinogen sei abschließend der Vollständigkeit wegen erwähnt. Die mit Hilfe der Plasma-Elektrophorese getrennte Phase phi umschließt dieses Linearprotein des Gerinnungsfaktors I, das zwischen den beta- und den gamma-Globulinen wandert.

Die Dysproteinämien

Die quantitative Verschiebung der einzelnen Fraktionen der Serumproteine zueinander wird als Dysproteinämie im engeren Sinne bezeichnet. Zusammen mit der Paraproteinämie, dem Auftreten qualitativ krankhafter Heteroproteine, und der Defektdysproteinämie, dem Fehlen ganzer Fraktionen des Serumeiweißes, werden diese drei Phänomene zu den Dysproteinämien im weiteren Sinne gerechnet (RIVA 26).

WUHRMANN und WUNDERLY bezeichnen den stets dem Absinken der Albumine folgenden kompensatorischen Anstieg einzelner oder sämtlicher Globulinfraktionen als einseitig inversen Regulationsmechanismus des humoralen Blutbildes. Als Anreiz zu diesem Verhalten wird eine Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes angenommen, die durch die vermehrten Globuline wieder ausgeglichen wird (39).

Es wurde versucht, den einzelnen Krankheitsbildern bestimmte typische Elektrophorese-Diagramme zur Differenzierung entzündlicher und degenerativer Prozesse zuzuordnen.

WUHRMANN und WUNDERLY (39) stellten eine beschränkte Anzahl ihrer Meinung nach charakteristischer Konstellationstypen auf, die sämtlich eine Reihe artverwandter Erkrankungen zusammenfassen und natürlich stark variieren können.

1. Typ der akuten Entzündung mit vorwiegend vermehrten alpha-Globulinen.
2. Typ der subakut bis chronischen Entzündung und proliferativen Prozesse mit eher vermehrten gamma-Globulinen.
3. Typ der Hepatitis und diffusen Leberparenchymschädigung mit erhöhten beta- und gamma-Globulinen.
4. Typ der Lebercirrhose mit stark zunehmenden gamma-Globulinen auf Kosten der Albumine.
5. Typ des Verschlüßikterus mit Zunahme aller Globuline, aber am wenigsten ausgesprochen der gamma-Globuline.
6. Typ des nephrotischen Syndroms mit Hypoproteinämie auf Kosten der Albumine und der gamma-Globuline bei Anstieg der alpha- und beta-Globuline.
7. Typ der malignen Tumoren, die im Stadium der Metastasierung aber ohne Leberbeteiligung ungefähr gleichmäßige Zunahme aller Globulinfractionen zeigen.
8. Typ des gamma- oder beta-1-Plasmocytomes mit Hyperproteinämie und homogener Zunahme der entsprechenden Globuline.

RIVA (26) findet eine allgemeinere Einteilung nach dem Verhalten der einzelnen Fraktionen. Er stellt dabei die folgenden Typen der Dysproteinämie auf.

- Typ I bei Überwiegen der gamma-Globuline und eventuell gleichzeitig vermehrten beta-Globulinen.
- Typ II bei Überwiegen der alpha-Globuline und eventuell gleichzeitig vermehrten beta-Globulinen.
- Typ III bei vermehrten alpha- und gamma-Globulinen und eventuell gleichzeitiger Vermehrung aller Fraktionen.
- Typ IV bei isolierter Erhöhung der beta-Globuline.

Nach seinen Feststellungen sind für Karzinom Typ II und III der Dysproteinämie charakteristisch und Typ I, der bei Lebererkrankungen zu finden ist, die Ausnahme.

Vermindertes Gesamteiweiß ist allgemein von Hypalbuminämie begleitet, während Hyperproteinämie meist durch erhöhte gamma-Globuline verursacht ist (RIVA 26). So wurde bei der Lebercirrhose häufig vermehrtes Gesamteiweiß festgestellt. Nach Ansicht des Autors scheint es so, als wären die Albumine und gamma-Globuline die dominierenden Komponenten des Elektrophoresediagrammes und die übrigen Fraktionen nur Umwandlungsprodukte derselben.

3. Normalwerte Gesunder

1. Mikroelektrophorese nach Antweiler

LEVENS (21)

	Albumin	alpha	beta	gamma
Mittelwert	63,2	9,0	13,7	14,1
Schwankung	60,7-65,7	7,3-10,8	13,4-14	12,2-16

HARTMANN und STEINEBACH (18)

	Albumin	alpha	beta	gamma
Mittelwert	63,6	11,8	13,7	11,5
Schwankung	56,8-70,7	9,6-14,0	9,8-16,4	7,4-16,6

SCHLICHTING (32)

	Albumin	alpha 1	alpha 2	beta	gamma
Mittelwert	58,4	9,7	6,4	10,7	13,1

2. Papierelektrophorese

WUNDERLY (41)

	Albumin	alpha 1	alpha 2	beta	gamma
Mittelwert	61,6	3,9	7,3	10,7	16,5
Schwankung	55,4-70,4	1,4-4,4	3,5-9,5	8,6-12,6	13,6-22,2

4. Serumeiweiß und Karzinom

Das Serumeiweißbild bei Karzinomen zeigt neben einer Hypalbuminämie regelmäßig eine Dysproteinämie durch Veränderungen in den Globulinfraktionen, die mit dem Fortschreiten des karzinomatösen Prozesses zunimmt. Das Verhältnis der Globulinfraktionen zueinander wird außer durch die Tumorbildung an sich durch weitere pathogenetisch bedeutsame Faktoren wie begleitende Entzündung, Nekrose, Gewebeeinschmelzung und Mutterorgan von Primärtumor und Metastasen beeinflusst (SCHULER 33).

Da sich trotz verschiedener Zelldifferenzierung und Lokalisation der Tumoren die vermehrten alpha-Globuline in deutlich gleichen Grenzen bewegten, wurde von SCHEURLER (30) außerdem der mitbestimmende Einfluß des tumoreigenen Eiweißstoffwechsels auf die Serumproteine für möglich gehalten.

Nach ESSER, HEINZLER und WILD (8) ist eine Abgrenzung von Karzinomen gegenüber Erkrankungen entzündlichen Ursprunges auf Grund der Serumweißwerte im Einzelfall nicht möglich. Vergleichsweise lagen jedoch in Durchschnittswerten beim Karzinom die alpha-2-Globuline höher und die gamma-Globuline niedriger.

Bei Magenkarzinomen fanden PETERMANN und HOGNESS (25) stets Hypalbuminämie bei erhöhten alpha-1- und alpha-2-Globulinen. Die beta- und gamma-Globuline lagen bei ihren Untersuchungen im Bereich der Norm.

RIVA (26) und LOCHER (22) beobachteten bei Karzinomen in der Regel normales Gesamteiweiß, nur bei hinzutretender Komplikation traten Hypoproteinämien auf. Die Albumine waren entsprechend der Globulinzunahme und abhängig vom Stadium des Neoplasmas und von Komplikationen vermindert. Das beginnende Karzinomleiden drückt sich ihrer Ansicht nach zuerst in einer isolierten Zunahme der beta-Globuline aus. Mit zunehmender Schwere des Krankheitsbildes und bei Metastasen erhöhten sich progredient die alpha- und gamma-Globuline. Im Falle von Lokalmetastasen sahen die Autoren am häufigsten vermehrte alpha- und beta-Globuline, bei Fernmetastasen meist erhöhte alpha- und gamma-Globuline mit entsprechend absinkendem Albuminspiegel. In Einzelfällen war bei Dysproteinämien mit Vermehrung aller Globulinfraktionen eine plasmazelluläre Reaktion nachzuweisen, die sich in Form einer Hyperproteinämie äußerte.

WUHRMANN und WUNDERLY (39) bestätigten diese Ergebnisse, hoben jedoch hervor, daß im Endstadium der Karzinome die Zunahme der gamma-Globuline die der alpha-Fraktion überwog. Beim Ösophagus-Karzinom stellten sie häufig eine gleichzeitig bestehende Alkoholikercirrhose der Leber fest. In solchen Fällen dominierte im Serumweißbild der Leberschaden.

Bei weiteren Untersuchungen fanden WUNDERLY und WUHRMANN (40) bei ausgedehnten Karzinomen in erster Linie die alpha- und beta-Globuline auf Kosten der Albumine vermehrt. Bei Lebermetastasen und primärem Leberkarzinom ergab sich am häufigsten eine erhöhte beta-Globulinfraktion.

Selbst wenn der Prozess noch lokalisiert war, begegneten MIDER, ALLING und MORTON (23) bei Karzinomen häufig Fällen von Hypalbuminämie. Am deutlichsten waren die alpha-Globuline erhöht, weniger auffallend die gamma-Globuline. In fortgeschrittenen Stadien waren die gamma-Globuline sogar oftmals gesenkt. Bei Lebermetastasen von Rektum- und Pankreaskarzinomen schilderten GRAY und BARRON (12) mäßige Grade von Hypalbuminämie bei vermehrten alpha- und beta-Globulinen und normalen gamma-Globulinen.

Demgegenüber stellten HARTMANN und STENFBACH (18) bei Patienten mit Lebermetastasen eine Erhöhung aller Globulinfraktionen fest. Die gamma-

Fraktion war jedoch gegenüber gutartigen Erkrankungen der Leber wie Lebercirrhose und Hepatitis relativ kleiner.

Nach der Erfahrung von RIVA (26) ist eine Vermehrung der beta- und gamma-Globuline oder der gamma-Globuline allein ohne gesteigerte alpha-Fractionen beim Karzinom so selten, daß dieser Umstand gegen die Diagnose sprechen oder zumindest an die Kombination eines lokalisierten Tumors mit einem chronischen Leiden wie Lebercirrhose denken lassen soll.

BENNHOLD et al. (4) konnten an einer großen Anzahl von Bronchialkarzinomen keinen Unterschied im Serumeiweißbild gegenüber gutartigen entzündlichen Lungenerkrankungen wie Pneumonie, Tuberkulose und Bronchiektasen nachweisen. Lediglich von Seiten der Biochemie wurden in letzter Zeit erhöhte Glykoproteidgehalte einzelner Serumeiweißfraktionen bei neoplastischen Prozessen gegenüber gutartigen entzündlichen Erkrankungen nachgewiesen. SEIBERT (34) berichtete über ein abartiges alpha-2-Glykoprotein, das er im Serum Karzinomkranker fand.

In der Routinediagnostik der Klinik wurden bis heute noch keine Methoden gefunden, an Hand des Elektrophoresediagrammes gutartige Krankheitsbilder sicher von bösartigen abzugrenzen. Der Elektrophorese fällt damit nur stützende Bedeutung bei der Diagnostik zu. Der Wert elektrophoretischer Untersuchungen für den Chirurgen liegt auf anderer Ebene, wie in den folgenden Kapiteln noch darzulegen sein wird.

5. Die prae- und postoperative Eiweißtherapie

Durch jeden operativen Eingriff erfahren die Serumeiweißwerte eine Veränderung im Sinne eines verminderten Gesamteiweißes, bedingt durch Albuminabfall bei Anstieg der Globuline (ZUCKSCHWERDT, ZETTEL und KNEDEL 42). Die vermehrten Globuline, es handelt sich hierbei regelmäßig um einen Anstieg der alpha-1-Globulinfraktion, vermögen demnach den Albuminverlust nur unzureichend zu kompensieren.

Bei den Karzinomoperationen, bei denen erfahrungsgemäß der Blutverlust am größten ist (VARA LOPEZ 36), trifft dieser und der operative Schock einen durch die bestehende Karzinomdysproteinämie bei entsprechendem Albumindefizit von vornherein mehr oder minder blutchemisch geschädigten Organismus.

Nach HARTENBACH (15) zeigen Karzinomkranke abnorme Schwankungen der Funktion der Nebennierenrinde, dabei werden bevorzugt eiweißabbauende Hormone sezerniert. Diese Umstände sind bei der prae- und postoperativen Eiweißtherapie von Karzinomträgern entsprechend zu berücksichtigen.

Wie STÜRMER (35) an Hand von gynäkologischen Operationen nachweisen konnte, sank das Gesamteiweiß in Mittelwerten gemessen von 7,6 Grammprozent auf einen Tiefpunkt von 7,1 Grammprozent am 5.-6. postoperativen Tag, um sich im Laufe von drei Wochen wieder zu normalisieren. In ganz ähnlicher Weise

verhielt sich der Albuminspiegel. Dies galt jedoch nur für gutartige Erkrankungen. Die Globuline zeigten besonders in der alpha-Fraktion einen Anstieg bis zum dritten Tag nach der Operation. Beta- und gamma-Globuline zeigten geringe Ausschläge, allenfalls die gamma-Fraktion vom 3. bis zum 7. Tag.

Bei Karzinomoperationen trafen PETERMANN und HOGNESS (25) folgende Feststellungen: beim inoperablen Karzinom bestanden die Globulinveränderungen fort. Nach möglicher Radikaloperation kehrten die alpha-Globuline in wenigen Wochen zur Norm zurück. Im Gegensatz hierzu stiegen die Albuminwerte nur sehr langsam an. Völlig normalisierte Werte für Albumin fanden sich am häufigsten bei Nachuntersuchungen von Fünfjahresheilungen. Die Krebserkrankung schien demnach vor allem der Albuminsynthese einen zwar langanhaltenden, aber nicht irreparablen Schaden zugefügt zu haben, der sich nach Heilung vom Grundleiden allmählich rückbildete.

Eine der wesentlichen Aufgaben der praeoperativen Vorbereitung und der postoperativen Nachbehandlung in der chirurgischen Klinik besteht in der Sanierung erschöpfter Eiweißreserven, um durch ausgeglichene Verluste und behobene Mangelzustände das Operationsrisiko zu mindern und postoperativen Komplikationen vorzubeugen. HARTENBACH (13, 14) wies auf die überragende Bedeutung stabiler Serum-eiweißverhältnisse zur Verhütung postoperativer Erschöpfungszustände und damit von Komplikationen nach großen intraperitonealen und intrathoracalen Eingriffen hin. Wir sind der Überzeugung, daß ungünstige Bedingungen im Eiweißhaushalt häufig für Komplikationen wie Nahtinsuffizienz, Peritonitis und schwere Wundheilungsstörung verantwortlich zu machen sind. In Fällen solcher Art kann nur eine mit der operativen Revision parallelgehende energische Therapie der gestörten Eiweißverhältnisse den Heilverlauf zum Guten wenden.

Die gewissenhafte Substitutionstherapie vor Karzinomoperationen ist heute unerläßlich geworden, ebenso ist angesichts der starken Belastung durch die Operationstrauma und der postoperativen Nahrungskarenz eine entsprechende Nachbehandlung erforderlich. Mangelnde Zufuhr, Resorptionsstörungen, erhöhte Eiweißverluste und gesteigerter Bedarf erweitern die Indikation für die parenterale Zufuhr eiweißhaltiger Substrate, so daß diese auch vor chirurgischen Eingriffen bei benigten Prozessen angezeigt erscheint.

Als Mittel stehen Transfusionen von Vollblut, Plasma, Humanalbumin, Eiweißhydrolysaten und Aminosäuregemischen zur Wahl. Schon geringfügige Verluste an Serumprotein, insbesondere an hochwertigem Albumin, und eine geringgradige Dysproteinämie sollten Anlaß für die Therapie sein.

Absinken des Serum-eiweißes setzt erst ein, wenn die Depots des Gewebe-eiweißes erheblich erschöpft sind. Der Organismus ist bestrebt, den Serum-eiweißspiegel unter Heranziehen des Depoteiweißes, vor allem aus der Muskulatur stammend, möglichst lange konstant zu halten. Dabei wird das Verhältnis von Serum-eiweiß zu Gewebeeiweiß mit 1:30 angegeben (HARTENBACH und RITTER 16).

Auch ARTZ (2) weist auf die Möglichkeit von allgemeinem Eiweißmangelzuständen trotz normaler Serumproteinkonzentration über 6,0 Grammprozent hin. Diese Erscheinung sei klinisch zu diagnostizieren und durch folgende Hauptsymptome gekennzeichnet: Verminderte Resistenz gegenüber Blutverlusten, erhöhte Schockbereitschaft, herabgesetzte Antikörperbildung mit demzufolge herabgesetzter Widerstandskraft gegenüber Infektionen, gestörte Wund- und Frakturheilung, gestörte Leberfunktion mit fettiger Infiltration, Minderung des Plasmavolumens und generalisierte Ödembildung durch die erhöhte interstitielle Flüssigkeitsmenge, die zu gastrointestinalen Anastomosen mit verzögerter Entleerung führt, sowie allgemeine Kachexie. Dies alles faßt er als Syndrom des Hypoproteinismus auf, das nicht unbedingt mit einer Hypoproteinämie parallelgehen müsse.

Nach Untersuchungen von WHIPPLE (37) sind zum Aufbau von einem Gramm körpereigenen Albumins etwa 30 Gramm oral oder intravenös zugeführtes Protein erforderlich. Da in einer Konserve Plasma von 500 Millilitern rund 60 Gramm Proteine enthalten sind, ist die Therapie nur bei intensiver Durchführung wirkungsvoll zu gestalten. Über den Umfang der Substitutionstherapie werden später noch Hinweise gegeben.

C. PRAKTISCHER TEIL

1. Krankengut

Das untersuchte Krankengut bestand aus insgesamt 172 Karzinomen, die vorwiegend im Magen-Darmtrakt lokalisiert waren. Die Fälle waren sämtlich histologisch gesichert, sofern sie operabel waren. Die inoperablen Karzinome waren durch die intraoperative Autopsie gesichert. Zumindest lag in allen Fällen die Elektrophorese-Bestimmung zur Zeit der Aufnahme vor. In vielen Fällen konnte an Hand einer kontinuierlichen Verlaufsanalyse das Ansprechen der Serumweißwerte auf die Therapie und auf die Operationsbelastung abgelesen werden.

Im einzelnen handelte es sich um 86 Fälle von Cardia- und Magenkarzinomen, mit Schwergewicht auf den hochsitzenden Karzinomen der Cardia, weiter um 50 Karzinome des Dickdarmes, darunter 40 Patienten mit Tumorkalisation im Rektum und Sigma und 10 mal mit Lokalisation im Colon. Die restlichen 36 Karzinome verteilten sich wie folgt: 13 Karzinome des Ösophagus, jeweils zwei Anal-, Pankreas-, Bronchial-, Ovarial- und Blasenkarzinome, jeweils fünf Karzinome der Mamma und maligne Strumen, jeweils ein Fall eines primären Leberkarzinomes, eines Prostatakarzinomes und eines Gallertkarzinomes des Peritoneums. Dazu kamen noch vier Fälle von Hypernephromen.

In der Gruppe der Magenkarzinome waren 42 Patienten radikal operabel bei lokalisiertem und metastasenfreiem Prozess, 24 Fälle waren inoperabel bei regionalen Metastasen und 20 Patienten inoperabel bei Lebermetastasierung. Bei den Karzinomen des Dickdarmes waren 29 Fälle radikal operabel, 10 inoperabel bei regionaler Metastasierung und 11 inoperabel bei nachgewiesenen Lebermeta-

stasen. Die Gruppe der übrigen Karzinome umfaßte 12 operable und lokalisierte Tumoren, 23 inoperable bei regionalen Metastasen und 5 inoperable bei Lebermetastasen.

2. A p p a r a t u r

Unseren Ergebnissen lagen Routineuntersuchungen zugrunde, die mit Hilfe der freien Mikroelektrophorese von Serum nach dem Verfahren Antweiler gewonnen wurden (ANTWEILER 1).

Hierzu wurde der sogenannte DOLE-Puffer mit der Zusammensetzung von 0,1 n-Natriumveronal und 0,02 n-Veronal verwendet. Die Trennung des Proteingemisches erfolgte in alkalischem Milieu bei einem pH-Wert von 8,6 und bei einer Temperatur von plus 10 Grad Celsius.

Die Ablesung erfolgte durch ein schlierenoptisches Beobachtungsgerät nach PHILPOT und SVENSSON im Interferenzverfahren. Die Vorteile des Antweiler-Verfahrens der Mikroelektrophorese gegenüber den sonst üblichen Verfahren der Makroelektrophorese nach TISELIUS und der Papierchromatographie seien hier kurz aufgeführt.

Das Resultat der Untersuchung liegt innerhalb von zwei Stunden fertig vor. Dies ist für den Chirurgen ein unschätzbarer Vorteil, um bei akut erforderlichen Eingriffen rasch einen Überblick über die Serumeiweißverhältnisse zu gewinnen.

Infolge der Kürze der Untersuchungsdauer spielen Stromschwankungen als Fehlerquelle eine untergeordnetere Rolle als bei der Papierelektrophorese.

Die benötigte Serummenge liegt mit unter 0,1 Milliliter pro Untersuchung unter dem Durchschnitt der übrigen Methoden. Die Fehlerquellen der Papierelektrophorese, wie unterschiedliche Papierqualität und ungleichmäßige Serumauflaufung fallen hier von vornherein fort.

Der Arbeitsaufwand liegt unterhalb einer Stunde pro Untersuchung. Die Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgt günstigerweise in einem Arbeitsgang mit der übrigen Untersuchung.

3. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

a) Die Erhöhung der einzelnen Globulinfraktionen

Die einzelnen Globulinfraktionen waren im Rahmen unserer Untersuchungen bei 176 Karzinomen zu folgenden Prozentsätzen erhöht:

die alpha-1-Globulinfraktion in 82 %

die alpha-2-Globulinfraktion in 89 %

die beta-Globulinfraktion in 43 %

die gamma-Globulinfraktion in 61 % aller Fälle.

Unter Zugrundelegen der durchschnittlichen Maximalwerte Gesunder beim Verfahren nach Antweiler verschoben sich die Werte bei der gesonderten Auswertung

inoperabler, metastasierender Tumoren nach oben und bei den operablen, metastasenfren Tumoren (in Klammern angegeben) nach unten. Es ergaben sich vermehrte

alpha-1-Globuline	über 7,8 Relativprozent	in 85 % (78 %)
alpha-2-Globuline	über 6,5 Relativprozent	in 92 % (85 %)
beta-Globuline	über 12 Relativprozent	in 50 % (28 %)
gamma-Globuline	über 14 Relativprozent	in 65 % (56 %)
aller Fälle.		

Die Globulinerhöhung war demzufolge ausgesprochener und häufiger bei den metastasierenden Karzinomen anzutreffen.

Die Erhöhung der alpha-Globuline war die häufigste und bezeichnendste Veränderung im Serumeiweißbild der Karzinome. Besonders die vermehrte alpha-2-Fraktion war nahezu als *conditio sine qua non* anzusehen. Ungefähr in zwei Dritteln aller Fälle waren die gamma-Globuline erhöht. Die erhöhte beta-Fraktion trafen wir am seltensten an und betrachteten sie daher als uncharakteristische Verschiebung im Elektrophorese-Diagramm der malignen Tumoren. Nur in Einzelfällen waren die gamma-Globuline erniedrigt, wenn sämtliche übrigen Fraktionen erhöht waren.

Die auffallend starke Erhöhung der alpha-1-Globulinfraktion bei unserem Krankengut war einerseits der Methode, andererseits der weiten Verbreitung von Strumen im bayerischen Einzugsgebiet unserer Klinik zuzuschreiben.

Die Werte der gamma-Globuline fielen beim Verfahren der freien Serum-elektrophorese nach Antweiler niedriger aus als bei der Papierelektrophorese.

b) Die verschiedenen Typen der Dysproteinämie

Den Feststellungen von RIVA entsprechend erwiesen sich auch im Rahmen unserer Untersuchungen die Typen II und III der Dysproteinämie als die typischen Entgleisungen im Serumeiweißspektrum der Karzinome. Wir fanden insgesamt 83 mal eine alpha-Globulin-Vermehrung und 90 mal eine gleichzeitige Vermehrung der alpha- und gamma-Globulinfractionen.

Der erstgenannte Typ der Dysproteinämie mit vermehrten alpha-Globulinen und eventuell gleichzeitig vermehrten beta-Globulinen schien der allgemein und besonders auch beim Karzinom prognostisch günstiger zu beurteilende zu sein. Der letztgenannte Typ der Dysproteinämie mit gleichzeitig vermehrten alpha- und gamma-Fractionen und eventuell erhöhten sämtlichen Fraktionen erlaubte nach unseren Erfahrungen eine ungünstigere Prognose. In dieser Ansicht wurden wir durch die Beobachtung bestärkt, als ein zusätzlicher Anstieg der gamma-Globuline bei bestehender Dysproteinämie, Gesamteiweißdefizit und Hypalbuminämie bedrohliche postoperative Komplikationen ankündigte.

Lediglich drei Ausnahmen mit einer für Karzinome atypischen Dysproteinämie konnten wir beobachten: ein Fall einer isolierten beta-Globulinerhöhung im

Fälle eines metastasenfreien beginnenden Magenkarzinomes. Dieses Bild entsprach dem Dysproteinämie-Typ IV nach der Einteilung von RIVA (26), nach dessen Meinung sämtliche Karzinome im Initialstadium elektrophoretisch als erste Veränderung eine beta-Globulinerhöhung zeigen sollen. Weiter sahen wir zwei Fälle einer Dysproteinämie I mit erhöhten gamma-Globulinen bei normalen alpha-Fractionen, was bekannterweise dem Erscheinungsbild gutartiger Leberparenchymerkrankungen entsprach. Es handelte sich hierbei um ein Magen- und ein Rektum-Karzinom mit multiplen Lebermetastasen.

In einem Falle fanden wir bei einem metastasenfreien Magenkarzinom bei der Erstuntersuchung sogar normale Serumweißwerte ohne jede dysproteinämische Verschiebung. Dies zeigt die Notwendigkeit wiederholter Untersuchungen.

Die Art und der Schweregrad der Dysproteinämie erlaubte keinen sicheren Rückschluß auf das Vorhandensein und das Stadium der Metastasierung. So zeigten 63 operable und metastasenfreie Karzinompatienten lediglich 36 mal den günstigeren Typ der vermehrten alpha-Globuline, dagegen 27 mal den Typ der gemeinsamen alpha- und gamma-Globulin-Erhöhung. Demgegenüber verliefen 110 inoperable Fälle mit regionaler oder Organmetastasierung 63 mal mit der ungünstigen Konstellation gleichzeitig vermehrter alpha- und gamma-Globuline, nur bei 47 Patienten waren die alpha-Fractionen allein erhöht. Auf Grund dieser Zahlenverhältnisse ließ sich keine signifikante Beziehung zwischen der Metastasierung und dem zusätzlichen gamma-Globulinanstieg herleiten. In 126 von 176 Fällen sahen wir beide alpha-Globulinfraktionen gleichzeitig erhöht. Darunter befanden sich insgesamt 26 Fälle, bei denen sämtliche vier Globulinfraktionen angestiegen waren. Dieses Bild ließ auf ein fortgeschrittenes Stadium schließen und entsprach dem von WUHR-MANN umrissenen Konstellationstyp der malignen Tumoren.

c. Die Albuminwerte

Während der Wert des absoluten Gehaltes an Serumalbumin eine der wichtigsten und für die Vitalitätslage entscheidenden Meßgrößen gemeinsam mit dem Wert für Gesamtprotein ist, läßt sich am relativen Albuminwert der Grad der dysproteinämischen Verschiebung ablesen. Vom Gebrauch des früher üblichen Begriffes des Albumin-Globulin-Quotienten sind wir abgegangen, da dieser nur eine grobe Orientierung über die komplexen Serumweißverhältnisse zuläßt.

Eine sichere Beziehung zwischen den relativen Albuminwerten und damit auch dem Grad der Dysproteinämie einerseits und dem Typ der Dysproteinämie andererseits ließ sich ermitteln.

In 16 von 83 Fällen einer Dysproteinämie II, sowie in den obengenannten drei Fällen einer beim Karzinom ungewöhnlichen Form fanden sich Albuminwerte über 55 Relativprozent als Ausdruck einer nur unwesentlichen dysproteinämischen Verlagerung. Dabei bestanden auch erstaunlich hohe absolute Werte für Albumin mit dem Mittelwert von 4,0 Grammprozent (Schwankungsbreite 3,4 - 4,7 Grammprozent). Unter diesen 19 Karzinomen mit normalem Albuminspiegel befanden

sich 11 operable und lokal begrenzte Karzinome, überraschenderweise aber auch 8 inoperable Karzinome mit schwerer Metastasenaussaat in die parenchymatösen Organe. In den letztgenannten Fällen hatte sich die Schwere des Krankheitsbildes noch nicht auf die Albuminsynthese ausgewirkt, zumal 5 mal Lebermetastasen vorlagen. In 12 % aller Fälle sahen wir demnach normales Albumin und eine geringe Dysproteinämie. Aus der Sicht des elektrophoretischen Bildes allein betrachtet hätten diese Karzinome leicht eine banale akute Entzündung mit leichter alpha-2-Globulinvermehrung vortäuschen können.

Sämtliche übrigen 88 % aller Karzinome verliefen mit einer mehr oder minder unter 55 Relativprozent abfallenden Hypalbuminämie. So fanden wir in allen Fällen einer Dysproteinämie III ausschließlich erniedrigte Albuminspiegel, bei unter 40 Relativprozent absinkendem Albumingehalt sahen wir dreimal häufiger gleichzeitig vermehrte alpha- und gamma-Globuline als lediglich vermehrte alpha-Globulinfraktionen. Das bedeutet, daß bei progredient fortschreitender Hypalbuminämie wesentlich häufiger zu den vermehrten alpha- und gegebenenfalls auch vermehrten beta-Globulinen ein zusätzlicher gamma-Globulinanstieg zu verzeichnen war (s. Tabelle Nr. 2).

Sanken die Albumine bei der Karzinomdysproteinämie unter 3,0 Grammprozent ab, so stiegen regelmäßig die alpha-1-Globuline über 1,0 Grammprozent an, ohne jedoch den Albuminverlust quantitativ vollständig kompensieren zu können. Wir sind der Meinung, daß zwischen den hochwertigen Albuminen und den gegenständig reagierenden alpha-1-Globulinen noch nicht genauer aufgeklärte Wechselbeziehungen bestehen. Jedenfalls betrachten wir diese Fraktion als eine der Abwehrendienliche Globulingruppe. CHOW (5) beobachtete bei Patienten mit Eiweißmangelzuständen verschiedener Ursache, darunter auch bei karzinomatösen und postoperativen Zuständen regelmäßig Hypalbuminämie mit entsprechender alpha-1-Globulinvermehrung. Auch er nimmt eine feste reziproke Beziehung zwischen den Albuminen und diesen rasch vom Organismus bereitgestellten Globulinen an. Seiner Meinung nach soll dieses Phänomen auf einer mangelnden Eiweißretention beruhen.

Für die erniedrigten absoluten Albuminwerte wurden die folgenden Grenzen gezogen:

extreme Hypalbuminämie	unter 2,0 Grammprozent
schwere Hypalbuminämie	2,1 - 2,9 Grammprozent
mittelgradige Hypalbuminämie	3,0 - 3,4 Grammprozent
leichte Hypalbuminämie	3,5 - 3,9 Grammprozent
Normalalbuminämie	über 4,0 Grammprozent

In der Gruppe von 83 metastasenfreien und operablen Karzinomen fanden sich 7 mal eine extreme, 25 mal eine schwere, 26 mal eine mittelgradige, 15 mal eine leichte Hypalbuminämie. In 10 Fällen fand sich ein normaler Albuminspiegel. Demgegenüber verliefen 57 Karzinome mit regionaler Metastasierung 15 mal mit extremer, 22 mal mit schwerer, 12 mal mit mittelgradiger und 8 mal mit

leichter Hypalbuminämie. Es fand sich kein Fall mit normalem Albuminspiegel. Die Fälle mit Lebermetastasen werden später aufgeführt (s. Tabelle Nr. 1).

Wenn auch immer wieder Ausnahmen auftraten, so machte sich die Metastasierung doch in der Mehrzahl der Fälle an den erniedrigten Albuminen bemerkbar. Wir errechneten für operable Karzinome des Ösophagus, des Magens und des Dickdarmes entsprechend höhere Mittelwerte für Albumin als für inoperable Neoplasmen derselben Lokalisation. Außerdem waren die ermittelten Werte sowohl bei den metastasenfremen als auch bei den metastasierenden Karzinomen des Ösophagus signifikant höher als bei Karzinomen des Dickdarmes unter den gleichen Verhältnissen. Bei den Dickdarmkarzinomen lagen die absoluten Werte für Albumin wiederum signifikant höher als bei den Magenkarzinomen (s. Tabelle Nr. 3). Wir erklärten uns diese Unterschiede durch eine erhebliche Störung der peptischen Verdauung bei Karzinomlokalisierung im Magen. Ebenso wie die Absolutwerte für Albumin verhielten sich die Werte für Gesamteiweiß mit fallender Tendenz vom Ösophagus-Karzinom über das des Dickdarms zu dem des Magens, wobei sich die Unterschiede wieder sowohl bei metastasenfremen als auch bei metastasierenden Tumoren ergaben.

d. Das Gesamteiweiß

Bei 86 untersuchten Cardia- und Magenkarzinomen fanden wir in fast einem Viertel der Fälle (21 mal) ein unter den kritischen Wert von 6,0 Grammprozent erniedrigtes Gesamteiweiß, den klassischen Typ der Hypoproteinämie. Dagegen gab es unter 50 Dickdarmkarzinomen keinen einzigen Fall mit hypoproteinämischen Verhältnissen.

Dieser auffallende Unterschied ließ sich nur teilweise mit dem Umstand erschwerter Nahrungszufuhr bei Magenkarzinomen, insbesondere bei stenosierenden Prozessen der Cardia, erklären. Nur bei sechs Patienten der oben angeführten 21 mit allgemeinem Eiweißdefizit lag eine durch Stenoseerscheinungen bedingte Inanitionshypoproteinämie vor, die durch Anlegen einer Witzelfistel ausgeglichen werden mußte. In den übrigen 15 Fällen war die Nahrungszufuhr noch völlig unbehindert. Außer der Frage einer beim Magenkarzinom erheblich gestörten peptischen Verdauung mit fermentativer Insuffizienz stand noch zur Diskussion, ob Magenkarzinome über den eigenen Tumorstoffwechsel stärker konsumierend in das Gleichgewicht des Eiweißstoffwechsels eingriffen als Neoplasmen anderer Lokalisation.

Mit einer Ausnahme sahen wir unter 6,0 Grammprozent erniedrigtes Gesamtprotein nur bei inoperablen metastasierenden Karzinomen (26 mal). Mit einer leichten Hypoproteinämie im Bereich von 6,1 bis 6,4 Grammprozent gingen jeweils 14 operable und inoperable Karzinome mit Metastasen einher. 65 Prozent aller Fälle (114 Karzinome) hatten normales Gesamteiweiß im Bereich von 6,5 bis 7,9 Grammprozent, darunter befanden sich 64 operable und 50 inoperable metasta-

sierende Karzinome. Nur 7 Karzinome zeigten eine echte Hyperproteinämie mit über 8,0 Grammprozent, darunter 3 Ösophaguskarzinome. Gesteigertes Gesamtprotein war meistens durch gamma-Globulinanstieg bedingt.

Sowohl bei der Bestimmung der absoluten Albuminwerte als auch bei der des Gesamteiweißes wurden nur Elektrophoresebestimmungen mit normalem Hämatokrit ausgewertet, der im Bereich von 45 liegen soll. Bei erhöhtem Hämatokrit können infolge von Exsikkose und der sich daraus ergebenden Plasmavolumenminderung und Eindickung des Serums normale Albuminspiegel und pseudohyperproteinämische Zustandsbilder vorgetäuscht werden (s. Tabelle Nr. 4).

e. Karzinome mit Lebermetastasen im Vergleich zu Lebercirrhosen

Wir untersuchten insgesamt 36 Fälle von Karzinomen unseres Krankengutes, bei denen bereits eine multiple Metastasenaussaat in die Leber vorlag. Die dazugehörigen Primärtumoren waren 20 mal im Magen, 9 mal im Rektum, 2 mal im Colon und jeweils einmal in Ösophagus, Mamma, Ovar, Prostata und Pankreas lokalisiert.

Das elektrophoretische Bild war wider Erwarten trotz der vergleichbaren Schwere des Krankheitszustandes äußerst mannigfaltig. Nur in 5 Fällen konnten wir nahezu normale Albuminverhältnisse mit relativen Werten zwischen 55,4 und 62,4 Prozent und absoluten Werten zwischen 3,8 und 4,2 Grammprozent feststellen. Die Leber schien in diesen Fällen den Ausfall an aktivem Parenchym auszeichnet zu kompensieren, zumindest wurde durch Konstanthalten des Serumalbuminspiegels der ernste Zustand verschleiert. In den übrigen 31 Fällen trat eine erhebliche Verarmung an Albumin zutage. Als häufigste Form der Dysproteinämie sahen wir 23 mal vermehrte alpha- und gamma-Globuline, darunter waren 11 mal sämtliche Globulinfractionen gesteigert, sowie 3 mal alle außer der alpha-1-Fraktion erhöht. In 9 Fällen stellten wir gemeinsam erhöhte alpha- und beta-Globuline fest, nur 2 mal traten nur erhöhte alpha-Werte auf. Schließlich täuschten zwei Diagramme von Karzinomen mit Lebermetastasierung mit je einem isolierten Anstieg der gamma-Globuline und einem beta- und gamma-Anstieg das typische Bild gutartiger Leberparenchymerkrankungen vor.

Die häufigsten Kennzeichen von Karzinomen mit Lebermetastasen waren im Serumeiweißbild Hypalbuminämie bei alpha-1-, alpha-2- und gamma-Globulinanstieg und meist normalem Gesamtprotein. Das Gesamteiweiß war 20 mal normal, 6 mal leicht vermindert, nur 8 mal unter den kritischen Wert von 6,0 Grammprozent abgesunken. Hyperproteinämien sahen wir nur in drei Fällen bei zwei Ösophagus-Karzinomen und einem Magenkarzinom. Die Erhöhung der gamma-Globuline lag im Bereich von 14-25 Relativprozent und war damit eindeutig niedriger als die bei gutartigen Leberparenchymerkrankungen.

Vergleichsweise untersuchten wir 8 Fälle von Lebercirrhose mit portalem Hochdruck und Ösophagusvaricen. Wir fanden ständig erniedrigtes Albumin, so-

wohl relativ, als auch absolut. Die Dysproteinämie zeigte erhöhte alpha-1-Globuline und excessiv in jedem Falle über 20 Relativprozent angestiegene gamma-Werte. Die höchsten gamma-Globulinwerte betrugen 33 Prozent. Im Diagramm war die gamma-Zacke als Ausdruck des stark heterogenen Proteingemisches ebenso breitbasig konfiguriert wie im Elektrophoresebild der in die Leber metastasierenden-Karzinome. Das Gesamteiweiß war bei den Lebercirrhosen im Bereich der Norm, so lange keine frische Varicenblutung stattgefunden hatte. Nur in einem der untersuchten Fälle lag eine Hyperproteinämie mit 8,6 Grammprozent auf Grund einer extremen gamma-Globulinsteigerung vor. Erniedrigtes Gesamtprotein im Sinne einer Hypoproteinämie kam bei Cirrhosen nie vor.

Als wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Trennung gutartiger und bösartiger Prozesse der Leber dienten uns die Serumlabilitätsproben. Besonders die Probe des Weltmannschen Koagulationsbandes ermöglichte einen grob orientierenden Hinweis, ob Verdachtsmomente auf Lebermetastasen begründet waren oder nicht. Bei 33 untersuchten metastasenfreien Karzinompatienten ergab die Weltmannsche Probe einen positiven Ausfall vom 3. bis zum 7. Röhrchen mit einem Maximum beim 5. Röhrchen. Demgegenüber zeigten 23 Patienten mit karzinomatösen Lebermetastasen eine starke Verkürzung beziehungsweise Linksverschiebung des Bandes mit positivem Ausfall von unterhalb des 1. Röhrchens bis zum 6., mit einem Maximum beim 3. Röhrchen. Auffallend hierzu war die Verbreiterung oder Rechtsverschiebung des Bandes bei den Lebercirrhosen, die am häufigsten am 7. Röhrchen positiv ausfielen, und bei denen die Takata-, Thymol- und Cadmiumproben stärker positiv waren, als bei Karzinomen aller Art (s. Tabelle Nr. 6). Bei Lebercirrhosen konnte zum augenfälligen Unterschied gegenüber karzinomatösen Prozessen nie eine Erhöhung der alpha-2-Globulinfraktion gefunden werden.

Schließlich untersuchten wir die Albuminverhältnisse in 6 Fällen von schwerem Ascites bei Lebermetastasen. Nur in der Hälfte der Fälle konnten wir ein ausgesprochenes Hypalbuminämiesyndrom mit unter 2,0 Grammprozent abgesunkenen Werten feststellen. In den restlichen Fällen zeigte der Serumspiegel nur leichte bis mittlere Verluste an Albumin.

Ein Fall von histologisch gesichertem primärem Leberkarzinom zeigte eine hochgradige Dysproteinämie mit gleichmäßigem Anstieg aller Globulinfraktionen und extremer Hypalbuminämie bei leicht vermindertem Gesamtprotein.

Abgesehen von den obengenannten Anhaltspunkten gab es mittels der Serumelektrophorese keine eindeutig sicheren Zeichen, die auf das Vorhandensein von Lebermetastasen hinwiesen, um von vornherein die Indikation zur Operation einzuschränken (Übersicht s. Tabellen Nr. 1 und 4).

f. Operable metastasenfreie Magenkarzinome im Vergleich zu Geschwüren des Magens und des Zwölffingerdarmes

Vorauszuschicken ist, daß mit Hilfe des elektrophoretischen Serumeiweißbildes allein keine einwandfreie Abgrenzung gutartiger Prozesse von Neoplasmen im

Einzelfall möglich ist. Dennoch verglichen wir die Werte von 19 Patienten mit *Ulcera ventriculi und duodeni* mit denen von 29 radikal operablen und metastasenfreien Magenkarzinomen. In der Gruppe der Geschwüre fanden wir außer nach frischen Blutungen und Penetration ins Pankreas keine hypoproteinämischen Erscheinungen. Das Gesamteiweiß lag stets über 6,4 und die Albumine oberhalb von 3,0 Grammprozent. Bei einer unteren Grenze des relativen Albuminspiegels von 42,5 Relativprozent fanden sich nur geringere dysproteinämische Verschiebungen. Bei den Geschwüren verliefen 12 Fälle mit Albumin über 50 Prozent, nur 7 Fälle lagen knapp unter 50 Relativprozent Albumin. Auf der Seite der Karzinome fanden wir nur 10 mal normales Albumin über 50 Relativprozent, 19 mal dagegen die Werte stark unter diesen Grenzwert erniedrigt. Bei den Geschwüren waren die Erhöhungen der einzelnen Globulinfractionen nicht in dem Maße zu finden wie bei den Karzinomen. In 9 Fällen waren beide alpha-Fractionen leicht erhöht, in je 5 Fällen nur eine der beiden. Bei 6 chronischen Geschwürsprozessen erfolgte ein gewisser Anstieg der gamma-Globuline, bei zwei akuten Perforationen stiegen zusätzlich die beta-Globuline an. Die errechneten Durchschnittswerte für absolutes Albumin und Gesamteiweiß bei Geschwüren und Karzinomen lagen bei den gutartigen Prozessen wesentlich höher als bei den malignen (in Klammern angegeben): Albumin 3,8 (3,1) Gesamteiweiß 7,0 (6,5) Grammprozent. Unter den *Ulcera* fielen zwei Fälle auf, deren Serumeiweißbild außer einer minimalen alpha-2-Globulinvermehrung keinen Unterschied zum Serum Gesunder bot. Auch bei den Magenkarzinomen fand sich ein Fall mit Normoproteinämie und nur leicht vermindertem Albumin.

Insgesamt gesehen verliefen die gutartig entzündlichen Prozesse mit besseren Albuminwerten, höherem Gesamteiweiß und geringerer Dysproteinämie als die Karzinome.

g. Der Effekt praeoperativer parenteraler Eiweißzufuhr

Wir prüften das Verhalten des Serumeiweißbildes nach parenteraler Zufuhr von eiweißhaltigen Substraten bei 29 Patienten mit vorwiegend inoperablen Karzinomen.

Der Ausgangswert der Elektrophorese wurde mit dem nach der Substitutionstherapie gefundenen Wert verglichen und damit unter Berücksichtigung der transfundierten Menge der einzelnen Mittel der erzielte Effekt beurteilt. Als Substitutionsmittel dienten in erster Linie Vollblut und Plasma, in zweiter Linie Eiweißhydrolysate. Unser Augenmerk galt vornehmlich dem Verhalten der Absolutwerte der Albumine und der alpha-1-Globuline, sowie dem des Gesamtproteins. Diese drei Komponenten des Serumeiweißspektrums erwiesen sich als die entscheidenden Werte zur Beurteilung der Vitalitätslage der Patienten von Seiten des Eiweißhaushaltes.

Wir ermittelten drei Gruppen von verschiedenem Verhalten auf den praeoperativen Eiweißersatz:

1. 12 Patienten, also knapp die Hälfte der Untersuchten, zeigten nach der Therapie wesentlich gebesserte Serumeiweißverhältnisse. Es gelang, die Albuminwerte in ihrem Absolutgehalt anzuheben, und regelmäßig stieg damit auch gleichzeitig das Gesamteiweiß an. Die alpha-1-Globulinfraktion verhielt sich reziprok zum Albuminanstieg und fiel leicht im Sinne einer abnehmenden Dysproteinämie ab. Dieses Verhalten nach der Therapie bewerteten wir günstig.
2. 6 Patienten sprachen nur bedingt günstig auf die Therapie an. Das Gesamteiweiß konnte bei sämtlichen Patienten deutlich gebessert werden. Drei Patienten zeigten einen mäßigen Albuminabfall bei stark kompensatorisch vermehrten alpha-1-Globulinen im Sinne einer zunehmenden Dysproteinämie. Die übrigen drei Fälle wiesen nach der Operationsvorbereitung nur leicht gebesserte Albumin- und alpha-1-Globulinwerte auf.
3. Bei 11 Patienten mußten wir nach der Therapie einen ungünstigen Effekt feststellen. Trotz reichlicher Zufuhr kam es schon in der praeoperativen Phase zum Albuminabsturz und Abfall des Gesamteiweißes bei konstant bleibenden alpha-1-Globulinen.

In allen diesen Fällen war die Annahme einer therapieresistenten und irreparablen Karzinomdysproteinämie berechtigt (s. Tabelle Nr. 7).

Da der errechnete Durchschnitt an trans- beziehungsweise infundiertem Material von der günstig reagierenden zur ungünstig reagierenden Gruppe anstieg, konnte der unterschiedliche Effekt der Therapie nicht quantitativ bedingt sein. Vielmehr war es wahrscheinlich, bei den Karzinompatienten eine individuelle Reaktionslage anzunehmen, von der der Erfolg und das Ansprechen der Therapie abhingen. Wir kamen weiterhin zu den folgenden Erkenntnissen:

Der Inanitionsdefekt bei stenosierenden Cardia-Karzinomen, bedingt durch mangelhafte orale Zufuhr, ließ sich ausgezeichnet beheben. Die alimentäre Hypoalbuminämie und Hypoproteinämie wurden ausgeglichen. Bei 6 von 7 stenosierenden Cardia-Karzinomen, die der günstig reagierenden Gruppe 1 angehörten, stiegen die Albumine im Absolutwert und Gesamteiweiß an. Im Rahmen der Probeparotomie mußte in allen diesen Fällen eine Witzelfistel angelegt werden.

Das Gesamtprotein ließ sich insgesamt in 18 von 29 Fällen bessern und war damit der Therapie besser zugänglich als das Albumin, das nur in 14 von 29 Fällen anzuheben war. Im besten Falle eines inoperablen Cardia-Karzinomes betrug der Zuwachs an Gesamteiweiß nach intensiver 14-tägiger Vorbereitung 1,7 Grammprozent. Das Gesamtprotein war hierbei aus einem hypoproteinemischen Bereich von 6,0 auf ein normales Niveau von 6,7 Grammprozent angestiegen, so daß der schwere Eingriff einer Probethoracotomie ohne kritische Verschlechterung im Sinne eines allgemeinen Eiweißdefizits überstanden wurde.

Ein realer Effekt auf die parenterale Eiweißzufuhr, das heißt eine wesentliche Besserung der Karzinomdysproteinämie, erkennbar am Ansteigen des relativen

Albuminspiegels und am Zurückgehen der relativen Globulinvermehrung, war nur in Einzelfällen, in geringem Maße und vorübergehend zu erzielen.

Der Anstieg der Albumine erfolgte dementsprechend langsamer und geringer als der des Gesamtproteins. Einen parallelen Anstieg der Albumine mit dem des Gesamteiweißes konnten wir nicht beobachten. Im wesentlichen blieb die Karzinomdysproteinämie als Ausdruck der entgleisten Serumeiweißverhältnisse fixiert und unbeeinflussbar.

h. Der erschöpfte Eiweißhaushalt und seine Auswirkungen auf den postoperativen Heilverlauf

Auf die besonderen Merkmale des Serumeiweißbildes bei Karzinomen, wie Hypalbuminämie, typische Dysproteinämie mit meistens vermehrten alpha-2-Globulinen, in fortgeschrittenen Stadien gesteigerten sämtlichen Globulinfractionen, sowie gelegentlich Hypoproteinämie wurde bereits eingegangen.

Die angeführte Hypersekretion der Nebennierenrinde an katabolen Glucocorticoiden wird durch den operativen Streß verstärkt. Außerdem ist durch die erschwerte Nahrungszufuhr bei stenosierenden Neoplasmen, durch die regelmäßig anzufindende Inappetenz Karzinomkranker, durch den direkten Blut- und Plasmaverlust intra operationem, sowie durch die postoperative Nahrungskarenz bei gesteigertem Bedarf mit weiteren Eiweißverlusten zu rechnen. Auf Grund unserer Untersuchungen über die postoperativen Verschiebungen im Serumeiweißspektrum nach großen Eingriffen kamen wir zu der Überzeugung, daß eine Reihe von bedrohlichen Komplikationen allein durch den Zusammenbruch des Eiweißhaushaltes hervorgerufen werden können. Insbesondere Fälle von Nahtinsuffizienz, Peritonitis und schwerer Wundheilungsstörung waren nach Ausschluß technischer Fehler häufig durch völlige Erschöpfung der Eiweißpotentiale zu erklären. Unter ein lebensnotwendiges Niveau abgesunkene Werte für Albumin und Gesamtprotein ließen einen komplizierten Heilverlauf erwarten.

Eine der dabei auftretenden Erscheinungen war das allgemeine Eiweißdefizit mit unter den kritischen Wert von 6,0 Grammprozent abgesunkenem Gesamtprotein, also der Zustand der Hypoproteinämie. Zum anderen war unter 35 Relativprozent oder unter 2,5 Grammprozent vermindertes Albumin das eindeutige Anzeichen erschöpfter Eiweißreserven. In Anbetracht der vielfältigen Funktionen der hochwertigen Albumine waren auch die Mangel- oder Ausfallerscheinungen bei hochgradig gemindertem Albumingehalt verschieden. Postoperativ waren besonders drei charakteristische Veränderungen des Serumeiweißspektrums zu beachten, worauf HARTENBACH (13) hinwies:

1. Ein Albuminsturz mit gleichzeitig abfallendem Gesamteiweiß ohne dysproteinämische Verschiebungen. Hierbei handelt es sich um Zustände der Mangelernährung oder um akute Blut- und Plasmaverluste.

2. ein Albuminsturz bei normalem Gesamteiweiß und einer Dysproteinämie durch beta- oder gamma-Globulinanstieg, wobei meist eine Infektion vorliegt.
3. ein Albuminsturz mit gleichzeitig abfallendem Gesamteiweiß und zunehmender Dysproteinämie schweren Grades. Dies war das gefährlichste Erscheinungsbild der postoperativen Phase, das wir als irreparablen Zusammenbruch aller Abwehrfunktionen deuteten.

Tatsächlich beobachteten wir in drei Fällen einer Nahtinsuffizienz nach Magenoperationen einen Albuminsturz von durchschnittlich 2,5 auf 1,6 Grammprozent bei einem sich entwickelnden gleichzeitigen allgemeinen Eiweißdefizit. Das Gesamteiweiß war in demselben Zeitraum bis zum 7. postoperativen Tag von 6,4 auf 5,6 Grammprozent abgesunken. Die gamma-Globuline stiegen zusätzlich zu den ohnehin schon vermehrten alpha-Globulinen im Sinne einer zunehmenden Dysproteinämie extrem auf 32,7 Relativprozent an.

Demgegenüber stellten wir bei 15 Fällen radikal operabler Magenkarzinome mit komplikationslosem Heilverlauf einen Albuminsturz von durchschnittlich 3,7 auf 2,9 Grammprozent fest, das Gesamteiweiß war in demselben Zeitraum bis zum 7. postoperativen Tag von 7,6 auf 6,7 Grammprozent abgesunken. Dies erlaubte uns den Rückschluß, daß Patienten mit schlechter Ausgangslage der Serumwerte bei der operativen Belastung des gleichen Ausmaßes stärker gefährdet waren (s. Tafel Nr. 5).

Bei fistelnden Prozessen und schwerer Wundheilungsstörung sahen wir stets vermindertes Albumin und mäßig vermindertes Gesamteiweiß. Als wichtigste Maßnahme neben der Infektionsprophylaxe mußten die gestörten Eiweißverhältnisse wiederhergestellt werden, um den Heilverlauf zu sichern.

In zwei Fällen einer Peritonitis mit hochgradigen Eiweißverlusten bis auf 35 Relativprozent und entsprechend verringertem Gesamteiweiß konnten wir als Ursache der entgleisten Serum-eiweißverhältnisse ein Versagen der Leber in Form einer akuten gelben Dystrophie nachweisen. Im Vordergrund standen hierbei ausserdem enorme Eiweißverluste durch Exsudation in die Bauchhöhle und ein demzufolge verringertes Plasmavolumen.

Postoperative Komplikationen, die mit einer hochgradigen Verarmung an Albumin und mit erschöpftem Gesamteiweiß einhergingen, waren nur durch die kombinierte Therapie der operativen Revision und des gezielten Ersatzes der Eiweißverluste erfolgreich zu beheben.

i. Hinweise zur Substitutionstherapie

Im Rahmen einer erfolgreichen parenteralen Eiweißtherapie sind gewisse Voraussetzungen zu erfüllen.

Die Kalorienzufuhr muß geregelt und der Bedarf des Energiehaushaltes gedeckt sein. Ist dies nicht der Fall, so wird oral oder intravenös zugeführtes Protein

als Energiespender verwertet, anstatt der Auffüllung der Serum- und Gewebsproteinreserven zu dienen.

Der Elektrolythaushalt ist bei Mangelzuständen zu ergänzen. Ein normaler Serumspiegel an Kalium ist zum Aufbau körpereigenen Eiweißes erforderlich. Die Zufuhr von essentiellen Aminosäuren (ROSE 28) und von Vitaminen ist zu beachten. Nach dem Gesetz der limitierenden Aminosäure richtet sich die Verwertbarkeit von Aminosäuregemischen nach dem Bestandteil, der im Verhältnis zum Bedarf in geringster Menge vorhanden ist.

Die Therapie kann durch Gaben eiweißstabilisierender Hormone wirksam unterstützt werden, so durch das von HARTENBACH (17) vorgeschlagene Durabolin.

Die Transfusionen von Vollblut werden je nach Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl verabreicht. Für die Gaben von Plasma, Eiweißhydrolysaten und Aminosäuregemischen ist der Ausfall der elektrophoretischen Untersuchung ausschlaggebend. Wiederholte Untersuchungen ermöglichen eine gezielte Therapie, die sich auf den Vergleich der einzelnen Werte und damit auf eine Verlaufsanalyse aufbaut. Die Zahl der Plasmainfusionen sollte nach HARTENBACH (13) bei Karzinompatienten mit Albumin unter 4,0 Grammprozent 6 Konserven, bei solchen mit Albumin unter 3,4 Grammprozent 12 Konserven betragen. Zusätzliche Gaben von Aminosäurelösungen sind vorteilhaft, da mit ihrer Hilfe die essentiellen Aminosäuren zugeführt werden.

Karzinompatienten bedürfen präoperativ nach unseren Schätzungen ungefähr des doppelten Proteinquantums vom Tagesminimum eines Gesunden, das mit 70 Gramm pro die bei günstiger qualitativer Zusammensetzung angegeben wird. In der postoperativen Phase der Heilung ist der Bedarf nach großen Eingriffen etwa dreimal so hoch zu veranschlagen.

k. Hinweise zur Indikationsstellung der Operabilität von Seiten des Eiweißhaushaltes

In der chirurgischen Klinik wird in zunehmendem Maße auch das elektrophoretische Serumproteinbild mit zur Indikationsstellung der dem Patienten zumutbaren Operation herangezogen. Bei den hier angegebenen Zahlen handelt es sich um Grenzwerte, die Anhaltspunkte geben sollen. Selbstverständlich sind der klinische Allgemeinzustand, die Kreislaufverhältnisse, das corpusculäre Blutbild, die Elektrolyte und Leber- und Nierenfunktionsproben ebenfalls zu berücksichtigen.

Nach unseren Erfahrungen besitzen Karzinompatienten mit einem Albuminspiegel über 3,4 Grammprozent und normalem Gesamteiweiß von über 6,7 Grammprozent ein gutes Eiweißpotential und eine entsprechend günstige Vitalitätslage, um größere operative Eingriffe komplikationslos zu überstehen.

Bei Patienten mit absolutem Albumingehalt über 2,1 Grammprozent und Gesamtprotein über 6,3 Grammprozent ist das humorale Blutbild bedingt günstig zu beurteilen. In allen derartigen Fällen muß besonders im Bereich von 2,1 bis 2,5 Grammprozent Albumin die alpha-1-Globulinfraction mitbeurteilt werden. Ist

diese Fraktion ungefähr entsprechend dem Albuminabfall erhöht, so ist dies als günstiges Zeichen zu werten. Dem Patienten kann damit risikofrei ein mittlerer Eingriff zugemutet werden.

Besondere Beachtung verdient die Gruppe der Patienten mit Albumin unter 2,1 Gramm- beziehungsweise unter 30 Relativprozent und Gesamtprotein unter 6,3 Grammprozent. Bei diesen Patienten ist jeder chirurgische Eingriff von Seiten des Serumeiweiß- und damit auch des Gewebeeiweißpotentials kontraindiziert. Bei Karzinompatienten kommt in jedem dieser Fälle eine erhebliche Dysproteinämie hinzu. Die Operationsbelastung würde mit Sicherheit ein Absinken des Gesamteiweißes unter den kritischen Wert von 6,0 Grammprozent, damit ein allgemeines Eiweißdefizit und einen weiteren Albuminsturz hervorrufen und hierdurch schweren Wundheilungsstörungen Vorschub leisten. Sollte dennoch ein Eingriff unumgänglich sein, so muß vorher versucht werden, die gestörten Verhältnisse auszugleichen. Mit ausgeglichener Stickstoffbilanz zur positiven Seite bessern sich auch die Serumeiweißwerte.

1) Tabellen

Tabelle Nr. 1

Die Grade der Hypalbuminämie bei metastasenfremen Karzinomen und solchen mit regionalen oder mit Lebermetastasen

Hypalbuminämie	metast. freie K.	regional metast. K.	K. mit Lebermetast.
extrem: unter 2,0	7	15	11
schwer: 2,1 - 2,9	25	22	12
mittelgradig: 3,0 - 3,4	26	12	4
leicht: 3,5 - 3,9	15	8	6
Normalbuminämie: über 4,0	10	-	3
Gesamtzahl der Fälle	83	57	36

Legende: Mit zunehmender Metastasierung der Karzinome treten auch häufiger schwerere Grade der Hypalbuminämie auf. So findet sich in der Gruppe der regional metastasierenden Karzinome, bei Lymphknoten-, Netz- und Peritonealmetastasen, kein einziger Fall mit normalem Albuminspiegel. Einzige Ausnahmen sind einige wenige Karzinome mit Lebermetastasen und dabei normalem Albumingehalt.

Tabelle Nr. 2

Die Beziehung zwischen den Typen der Karzinomdysproteinämie
und den relativen Albuminwerten

Albuminwerte in Relativprozent	Dysproteinämietyp II alpha vermehrt eventuell beta	Dysproteinämietyp III alpha und gamma ver- mehrt, eventuell sämt- liche Globuline
über 60	7	--
55 - 60	9	--
50 - 55	19	7
40 - 50	29	28
30 - 40	14	30
unter 30	5	25
Gesamtzahl der Fälle	83	90

Legende: Normalalbuminämie über 55 Relativprozent findet sich nur im Rahmen einer Karzinomdysproteinämie, bei der die alpha-Globuline oder die alpha- und beta-Globuline erhöht sind. Bei fortschreitender Hypalbuminämie unter 40 Relativprozent kommt dreimal häufiger eine Dysproteinämie vor, bei der die alpha- und gamma-Globuline oder sämtliche Globulinfraktionen erhöht sind.

Tabelle Nr. 3

Die Mittelwerte von Albumin und Gesamtprotein bei operablen und inoperablen Karzinomen verschiedener Lokalisation (in Grammprozent mit Schwankungsbreite in Klammern angegeben)

Diagnose	Fallzahl	Albumin	Gesamteiweiß
Magenkarzinome operabel	36	3,1 (1,2-4,4)	6,8 (5,3-8,0)
Dickdarmkarzinome operabel	27	3,2 (1,9-4,7)	6,9 (6,2-8,1)
Ösophaguskarzinome operabel	4	3,5 (3,2-4,3)	7,4 (6,3-8,5)
Magenkarzinome inoperabel	43	2,3 (1,0-4,0)	6,2 (4,7-7,6)
Dickdarmkarzinome inoperabel	21	2,7 (1,2-4,2)	6,7 (6,0-7,5)
Ösophaguskarzinome inoperabel	9	3,2 (2,1-4,4)	7,2 (6,6-8,4)

Legende: Die Mittelwerte inoperabler Karzinome lassen sowohl im Albumin- als auch im Gesamteiweißgehalt schlechtere Verhältnisse gegenüber den operablen Karzinomen derselben Lokalisation erkennen. Von den Magenkarzinomen über die Dickdarmkarzinome bis zu den Karzinomen des Ösophagus war bei sämtlichen errechneten Werten eine ansteigende Tendenz festzustellen.

Erläuterung der schlechten Serumeiweißwerte der Magenkarzinome findet sich im Text.

Tabelle Nr. 4

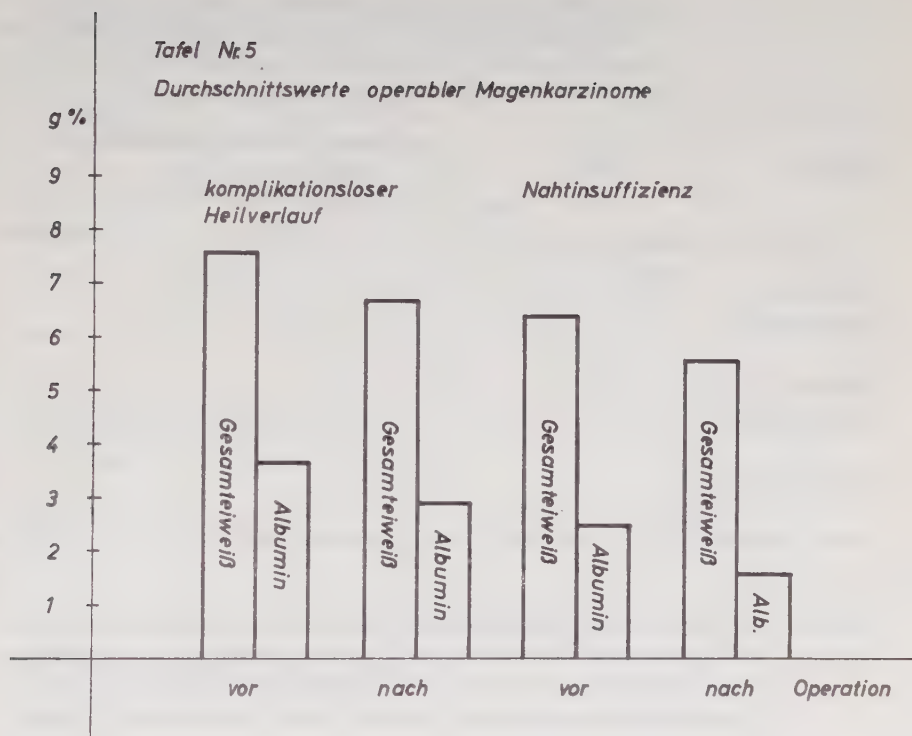
Die Grade der Proteinämie bei metastasenfrenen Karzinomen
und solchen mit regionalen oder mit Lebermetastasen

Gesamtprotein	metast. freie K.	regional metast. K.	K. mit Lebermetast.
Hypoproteinämie			
extrem unter 6,0 g%	2	18	8
leicht 6,0 - 6,6 g%	13	8	6
Normoproteinämie			
6,7 - 8,0 g%	64	30	20
Hyperproteinämie			
über 8,0 g%	4	1	3
Gesamtzahl der Fälle	83	57	36

Legende: Rund zwei Drittel aller Karzinome verliefen mit normalem Gesamteiweiß. In der Gruppe der Fälle mit allgemeinem Eiweißdefizit unter 6,0 Grammprozent Gesamtprotein fanden sich keine Dickdarmkarzinome unter insgesamt 50 Fällen, dagegen aber rund ein Viertel aller Magenkarzinome (21 unter 86 Fällen), die meistens inoperabel waren. Karzinome mit Lebermetastasen verliefen durchschnittlich mit besserem Gesamteiweiß als solche mit regionalen Metastasen des Netzes, der Lymphknoten und des Peritoneums.

Tafel Nr. 5

Durchschnittswerte operabler Magenkarzinome



Legende: Vergleich der Operationsbelastung bei radikaloperier-Magenkarzinomen mit günstiger und mit ungünstiger Ausgangslage der Serumeiweißwerte. Ein Absinken der Werte für Gesamtprotein unter 6 Grammprozent und der Albumine unter 2 Grammprozent wirkt sich postoperativ in Form einer schweren Wundheilungsstörung aus. Die Werte wurden aus 15 beziehungsweise 3 Fällen errechnet, die postoperativen Werte stammen vom 7. Tag nach der Operation. Weitere Angaben im Text.

Tabelle Nr. 6

Der Ausfall der Serumlabilitätsprobe des Weltmannschen Koagulationsbandes bei metastasenfremen Karzinomen, bei Karzinomen mit Lebermetastasen und bei Lebercirrhosen

Diagnose	Fallzahl	Weltmannsches Koagulationsband										
		Röhrchen Nummer										
		unter 1	1	2	3	4	5	6	6,5	7	7,5	
Karzinome metastasenfrem	33	-	-	-	4	11	13	4	-	1	-	
Karzinome mit Lebermetastasen	23	3	1	3	9	4	1	2	-	-	-	
Lebercirrhosen	8	-	-	-	-	-	-	-	1	5	2	

Legende: Leichte Verkürzung beziehungsweise Linksverschiebung des Bandes bei metastasenfremen Karzinomen, starke Verkürzung bei Karzinomen mit Lebermetastasen, dagegen ausgesprochene Verbreiterung des Bandes beziehungsweise Rechtsverschiebung bei den Lebercirrhosen.

Tabelle Nr. 7

Das Verhalten von 29 Karzinompatienten auf die praeoperative parenterale Eiweißzufuhr

1. günstiges Verhalten bei 12 Patienten

Transfusionsdurchschnitt: 4 B, 1 P, 2, 5 E

Albumin	alpha-1	alpha-2	beta	gamma	Ges. Eiweiß
2, 3	1, 4	0, 8	0, 8	1, 2	6, 5
3, 1	1, 0	1, 0	0, 9	1, 3	7, 4

2. bedingt günstiges Verhalten bei 2 mal jeweils 3 Patienten

Transfusionsdurchschnitt: 3 B, 2, 5 P, 2 E

Albumin	alpha-1	alpha-2	beta	gamma	Ges. Eiweiß
2, 7	0, 8	0, 7	0, 7	1, 2	6, 1
2, 3	2, 0	0, 6	0, 8	1, 5	7, 2

Transfusionsdurchschnitt: 4 B, 3 P, 1 E

Albumin	alpha-1	alpha-2	beta	gamma	Ges. Eiweiß
1, 8	1, 2	0, 9	1, 0	1, 0	6, 0
2, 2	1, 4	0, 9	1, 0	1, 5	7, 0

3. ungünstiges Verhalten bei 11 Patienten

Transfusionsdurchschnitt: 4, 5 B, 3, 5 P, 3 E

Albumin	alpha-1	alpha-2	beta	gamma	Ges. Eiweiß
2, 8	1, 0	0, 9	0, 8	1, 3	6, 9
2, 4	1, 1	0, 9	0, 8	1, 1	6, 3

Legende: Die Werte sind in Mittelwerten von Grammprozent angegeben. Der erste Wert ist der Ausgangswert, der zweite der nach der Therapie ermittelte. Nähere Erläuterung im Text. Zeichenerklärung: B = Vollblut, P = Plasma, E = Eiweißhydrolysate, jeweils eine Konserve.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde über das elektrophoretische Serumeiweißbild von 176 histologisch gesicherten und vorwiegend im Magen-Darmtrakt lokalisierten Karzinomen berichtet. Als häufigste Merkmale fanden sich erniedrigte Albuminwerte und eine Dysproteinämie durch erhöhte alpha- und weniger häufig durch zusätzlich erhöhte gamma-Globulinfractionen bei normalem Gesamtprotein. In einem Viertel aller Fälle von Magenkarzinomen bestand eine Hypoproteinämie, bei den Dickdarmkarzinomen konnten wir eine solche nie nachweisen.

Durch Gegenüberstellung der Serumeiweißwerte bösartiger und vergleichbarer gutartiger Krankheitsbilder konnten wir keinen eindeutigen diagnostischen Hinweis ermitteln. Die Karzinomdysproteinämie war jedoch im allgemeinen extremer als die der gutartig entzündlichen oder degenerativen Prozesse. Ebenso war an Hand des Elektrophoresediagrammes nicht sicher zu entscheiden, ob im Einzelfall bei Karzinomen schon Metastasen vorlagen, um dadurch die Indikation zur Operation einzuschränken. Eine erhebliche Dysproteinämie mit erhöhten sämtlichen Globulinfractionen und Hypoproteinämie sprach jedoch für ein fortgeschrittenes Karzinomstadium.

Durch Kontroll-Elektrophoresen wurde der Effekt der praeoperativen parenteralen Eiweißzufuhr geprüft. Der durch Inanition hervorgerufene Defekt im Serumeiweißbild stenosierender Karzinome ließ sich gut beheben, die Hypalbuminämie und Hypoproteinämie wurden ausgeglichen. Bei den übrigen Karzinomen war das Gesamtprotein häufiger und in stärkerem Maße zu bessern als der absolute Albumingehalt. Die relativen Albuminwerte und damit die karzinomatöse Dysproteinämie blieben im wesentlichen fixiert und unbeeinflussbar. Über die Möglichkeit postoperativer Komplikationen bei erschöpften Eiweißreserven wurde berichtet und dargelegt, weshalb Karzinompatienten mit schlechter Ausgangslage der Serumeiweißwerte postoperativ stärker durch schwere Wundheilungsstörungen gefährdet sind als solche mit günstigen Serumeiweißverhältnissen.

Aus den gewonnenen Erfahrungen wurden Hinweise zur prae- und postoperativen Substitutionstherapie und zur Indikationsstellung der Operabilität mittels des Serumeiweißbildes gegeben.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTWEILER, H.J.: Die quant. Elektrophorese in d. Medizin
Springer 1, (1957)
2. ARTZ, C.P.: Annals Surg. 149, 6, 841 (1959)
3. BENNHOLD, H. und H. OTT: Klinik d. Gegenwart 1, 603 (1955, 1960)
Urban u. Schwarzenberg
4. BENNHOLD, H. und H. OTT, Klink: Med. Klinik 48, 874 (1953)
5. CHOW, B.F.: J. Clin. Invest. 26, 883 (1947)
6. DOERR, R.: Die Immunitätsforsch. 4, Springer (1947)
7. EDSALL, J.T.: Adv. Prot. Chem. 3, 383 (1947)
8. ESSER, H. und F. HEINZLER; H. WILD: Klin. Wschr. 321 (1953)
9. EWERBECK, H.: Die Physiolog. d. Eiweißes, Springer 1 (1957)
10. EWERBECK, H.: Z. exper. Med. 117, 237 (1951)
11. FELIX, K.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 52, 387 (1940)
12. GRAY, S.J. und E.S. BARRON: J. Clin. Invest. 22, 191 (1943)
13. HARTENBACH, W.: Mch. Med. Wschr. 47, 2334 (1960)
14. HARTENBACH, W.: Med. Klinik 24, 1131 (1959)
15. HARTENBACH, W.: Mch. Med. Wschr. 30, 1099 (1958)
16. HARTENBACH, W. und F. RITTER: Mch. Med. Wschr. 7, 215 (1957)
17. HARTENBACH, W. und H. BORST: Mch. Med. Wschr. 103, 1653 (1961)
18. HARTMANN, F. und K. STEINEBACH: Dtsch. Arch. Klin. Med. 197, 568 (1950)
19. HEINLEIN, H.: Z. Exper. Med. 112, 535 (1943)
20. LEUTHARDT, F.: Lb. d. physiolog. Chem. 14, 570 (1959)

21. LEVENS, H.E. : Die Serumprot. in d. norm. u. tox. Schwangersch.
Karger, Basel (1950)
22. LOCHER, R. : Diss. Bern (1951)
23. MIDER, G.B. und E.L. ALLING; J.J. MORTON:
Cancer 3, 56 (1950)
24. OTT, H. : Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 270 (1951)
25. PETERMANN, M.L. u. CANCER 3, 100 (1948)
26. RIVA, G. : Das Serumeiweißbild, 1, Huber Bern (1957)
27. REIN, H. u. M.S Physiolog. d. Menschen 11, Springer (1955)
28. ROSE, W.C. : Nutr. Abstr. 27, 631 (1957)
29. SCHETTLER, G. : Dtsch. Med. Wschr. 526 (1956)
30. SCHEURLEN, P. : Z. Klin. Med. 152, 500 (1955)
31. SCHIFF, E. : Kinderärztl. Praxis 256 (1948)
32. SCHLICHTING, I. : Diss. Mch. (1960)
33. SCHULER, B. Elektrophorese Inn. Krankh., Springer 1, (1957)
34. SEIBERT, F.B. et al. J. Clin. Invest. 26, 90 (1947)
35. STÜRMER, K. : Elektrophorese in Geburtsh. u. Gynäk., Springer 1
(1957)
36. VARA-LOPEZ, H. : Chirur 22, 6 (1951)
37. WHIPPLE, G.H. : Americ. J. Med. sc. 196, 609 (1938)
38. WISSENSCHAFTL. TABELLEN, Documenta Geigy (1959)
39. WUHRMANN, F. und Ch. WUNDERLY:
Die Bluteiweißkörper d. Menschen, 3,
Schwabe, Basel (1957)
40. WUNDERLY, Ch. und F. WUHRMANN:
Oncologia 1, 73 (1948)
41. WUNDERLY, Ch. : Die Papierelektrophorese, Sauerländer Aarau (1954)
42. ZUCKSCHWERTD, L. und M. KNEDEL, H. ZETTEL:
Dtsch. Med. Wschr. 640 (1952)

Herrn Professor Dr. R. ZENKER danke ich, daß er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik meine Dissertation durchzuführen.

Herrn Professor Dr. W. HARTENBACH, Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik, danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung und seinen Rat beim Ausarbeiten der Dissertation.

F. LEBENSLAUF

Ich, Hans Jörg Joachim Baumann, wurde am 2. Dezember 1935 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Richard Baumann und seiner Ehefrau Else, geb. Schneider, in Ludwigsburg geboren.

Von 1942 an besuchte ich die dortige Volksschule und anschließend das Friedrich-Schiller-Gymnasium. Nach dem Tode meines Vaters 1948 wurde ich im Hause meines Onkels erzogen und besuchte ab 1949 die Städtische Oberschule in Osterode am Harz. Dort legte ich im März 1955 die Reifeprüfung ab.

Während der vorklinischen Semester studierte ich an der medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen, wo ich im April 1958 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Anschließend studierte ich während der klinischen Semester an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Im Juni 1961 schloß ich dort mein Studium mit der ärztlichen Prüfung ab.

Im August 1961 begann ich meine Ausbildung als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Bad Hersfeld.

3. JAHRESBERICHT

Der Herr Bürgermeister Herrmann, wurde am 4. December 1904 als
Vorsitzender des Ausschusses für den Bau eines neuen Rathhauses
gewählt, demnach auch der Ausschuss gebildet.

Der Herr Bürgermeister hat den Ausschuss sehr eifrig und energisch
geführt. Der Ausschuss hat am 1. November 1904 einen
Entwurf für ein neues Rathhaus in Form eines Entwurfs
an den Herrn Bürgermeister übergeben, der am 1. December 1904
an den Herrn Bürgermeister übergeben wurde.

Der Herr Bürgermeister hat den Entwurf sehr eifrig und energisch
geführt. Der Ausschuss hat am 1. November 1904 einen
Entwurf für ein neues Rathhaus in Form eines Entwurfs
an den Herrn Bürgermeister übergeben, der am 1. December 1904
an den Herrn Bürgermeister übergeben wurde.

Der Herr Bürgermeister hat den Entwurf sehr eifrig und energisch
geführt. Der Ausschuss hat am 1. November 1904 einen
Entwurf für ein neues Rathhaus in Form eines Entwurfs
an den Herrn Bürgermeister übergeben, der am 1. December 1904
an den Herrn Bürgermeister übergeben wurde.

Der Herr Bürgermeister hat den Entwurf sehr eifrig und energisch
geführt. Der Ausschuss hat am 1. November 1904 einen
Entwurf für ein neues Rathhaus in Form eines Entwurfs
an den Herrn Bürgermeister übergeben, der am 1. December 1904
an den Herrn Bürgermeister übergeben wurde.

